

# Sänkt frekvens resistenta pneumokocker i Sydsverige

Samhällsbaserat smittskyddsprojekt mot antibiotikaresistens

**I ett försök att bromsa den snabba spridningen av pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin i södra Sverige inleddes ett pneumokockinterventionsprojekt i början av 1995. Detta har genomförts i enlighet med rekommendationerna från en nationell expertgrupp och har nu pågått i snart fyra år. Mer än 1 500 individer (mestadels småbarn) har omfattats av åtgärderna. De erfarenheter som samlats har även bidragit till ökad kunskap om resistenta pneumokockers epidemiologi. Interventionsarbete har gått hand i hand med åtgärder riktade mot för hög antibiotika konsumtion inom ramen för Strama (strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens)-arbetet.**

Under de senaste 20 åren har spridningen av penicillin- och multiresistenta pneumokocker kommit att utgöra ett stadigt ökande internationellt problem [1]. Sverige var länge förskonat. Ande-

len isolat med nedsatt känslighet för penicillin (MIC  $\geq 0,12$  mg/l; »I» och »R» i SIR-systemet) har för hela landet under många år legat under 5 procent [2, 3]. I slutet av 1980- och början av 1990-talet ökade dessa isolat sin andel till ca 10 procent i Skåne [4, 5], medan motsvarande ökning inte sågs i resten av landet [6-8].

I en epidemiologisk modell grundad på erfarenheter från ett stort antal länder har Fernando Baquero visat att frekvensen penicillinresistenta isolat i ett område sakta ökar till en tröskelnivå kring 8 procent, för att därefter mycket snabbt stiga till nivåer mellan 20 och 40 procent, eller ännu högre [9]. Åtgärder för att motverka spridningen av sådana isolat måste därför sättas in på ett tidigt stadium [10].

I ett försök att bromsa den snabba spridningen av penicillinresistenta stammar, främst bland barn i förskoleåldern, pågår sedan i början av 1995 ett smittskyddsprojekt (Sydsvenska pneumokockinterventionsprojektet) i f.d. Malmöhus län [11, 12]. Projektet är i överensstämmelse med de riktlinjer som utarbetats av en nationell expertgrupp [13, 14].

## **Pneumokockfynd anmälningspliktiga**

Sedan början av 1995 rapporteras alla fynd av pneumokocker med MIC för penicillin G (PcG)  $\geq 0,5$  mg/l direkt från länets mikrobiologiska laboratorier till Smittskyddsenheten i Malmö. Sådana isolat är också anmälningspliktiga enligt Smittskyddslagen sedan 1 januari 1996.

## **Kontaktspårning och isolering**

När en klinisk infektion orsakad av pneumokocker med MIC-PcG  $\geq 0,5$  mg/l diagnostiserats (»indexfall») tas nasofarynxodlingar från familjemedlemmar och andra närläkare (t ex daghemsgroup) för att identifiera bärare i personens omgivning (»kontaktfall»). Alla bärare (såväl index- som kontaktfall) följs därefter veckovis med nasofarynxodlingar tills två negativa odlingar erhållits (»odlingsnegativ»).

Om en konstaterad bärare av pneu-

mokocker med MIC-PcG  $\geq 0,5$  mg/l deltar i någon form av förskoleverksamhet tas nasofarynxodlingar från personal och barn i gruppen. Om flera bärare hittas kan denna screening komma att utvidgas till hela daghemmet. Barngruppen odlas tills man inte hittar några fler bärare. Förskolebarn som bär dessa pneumokocker stannar hemma tills de befunnits vara negativa. Daghemmen har (liksom vid andra infektioner) möjlighet att avgöra vilka barn som får komma med hänsyn till övriga barn och till personalen, och man följer därvidlag rekommendationerna från Smittskyddsenheten. Föräldrarna till barn som är bärare har möjlighet att vara hemma med tillfällig föräldrapenning (»vård av sjukt barn»). Skolbarn med bärarskap går i skolan, men rekommenderas att stanna hemma vid luftvägs-symtom. Föräldrar till positiva småbarn uppmanas också att hålla barnen borta från tät inomhuskontakt med andra småbarn och äldre, sköra individer. Utomhuslek och andra aktiviteter (handla, gå på bibliotek, etc) bedöms däremot innebära så liten smittrisk att vi i dessa fall inte rekommenderar några inskränkningar.

## **Kampanj för rationell antibiotikaanvändning**

Parallellt med dessa insatser har en intensiv kampanj bedrivits för en rationell antibiotikaanvändning i länet; »Strama (strategigruppen för rationell antibiotikaanvändning och minskad antibiotikaresistens)-arbete» [15]. Liknande projekt bedrivs (mer eller mindre konsekvent) numera även i de flesta av landets övriga landsting [14, 16].

## **Flest fall under vintertid**

Under perioden januari 1995 till och med juni 1998 har i M-län konstaterats 1 545 fall av infektion/bärarskap av pneumokocker med MIC-PcG  $\geq 0,5$  mg/l hos 1 492 individer [12]. Av de 1 545 episoderna av bärarskap har 642 (41 procent) gällt indexfall och 903 (59 procent) kontaktfall (Figur 1). Årstidsvariationen är uttalad, med flest fall under vintermånaderna. Antalet fall under vintermånaderna var störst under sä-

## **Författare**

KARL EKDAHL  
med dr, överläkare

KRISTINA PERSSON  
med dr, bitr smittskyddsläkare

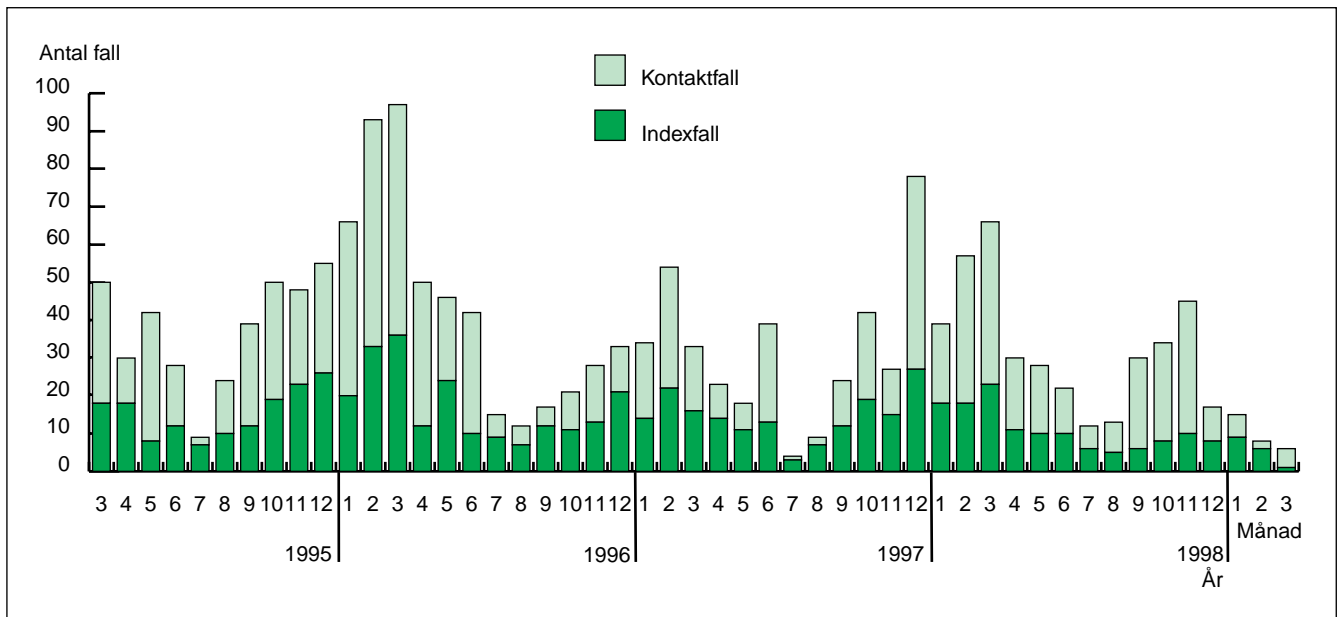
SIGVARD MÖLSTAD  
med dr, distriktsläkare

EVA MELANDER  
leg läkare

HANS NORRGREN  
leg läkare

MARGARETA SÖDERSTRÖM  
med dr, allmänläkare

HANS BERTIL HANSSON  
smittskyddsläkare; samtliga är eller har varit verksamma vid Smittskyddsenheten i Malmö.



**Figur 1.** Månatligt antal rapporterade fall i f d Malmöhus län med bärarskap av pneumokocker med MIC-PcG  $\geq 0,5$  mg/l, uppdelade på indexfall och kontaktfall. Figuren uppdaterad till och med 30 mars 1999.

songen 1995/96 och minst under 1996/97. Under 1997/98 låg antalet däremellan. Variationen av antalet fall sammanfaller med antalet influensa- och RSV(respiratoriskt syncytialvirus)-infektioner [17].

### Flest pneumokockbärare i åldern 1–6 år

Den största andelen av rapporterade bärare har varit barn i åldern 1–6 år (81 procent av fallen). Indexfallen förekom oftast i grupperna yngre än 2 år och äldre än 65 år. Av barnen i förskoleåldern har 66 procent varit daghemsbarn, 8 procent barn i familjedaghem och 26 procent »hemmabarn» [11]. Övriga har med få undantag varit äldre syskon, föräldrar och far-/morföräldrar till småbarn. Endast elva fall av bärarskap (<1 procent av de undersökta) har konstaterats hos personal inom barnomsorgen.

### Screening angående nedsatt penicillinkänslighet

Sammanlagt har drygt 170 av ca 600 daghem undersökts avseende pneumokocker med nedsatt penicillinkänslighet. Antalet positiva kontakter på varje daghem har varierat kraftigt (median 1; intervall 0–22). Om något kontaktfall konstaterats har screeningodlingar i medeltal genomförts vid tre tillfällen på daghemmet innan det kunnat förklaras fritt från den funna pneumokocktypen. I många fall (främst i mindre kommuner) har denna serotyp därefter heller inte påträffats på orten. I närmare hälften av daghemmen har inget ytterligare

pneumokockbärande barn hittats vid screeningundersökning.

### Störst förekomst i tätbefolkade länsdelar

Antalet rapporterade isolat av pneumokocker med MIC-PcG  $\geq 0,5$  mg/l har varierat mycket mellan kommunerna och över tiden. Antalet isolat har varit större och isolaten mer långvarigt förekommande i tätbefolkade delar av länet medan i vissa landsortskommuner endast några få bärare rapporterats under en kort tid. Stammarna har oftast orsakat »miniatyrepidemier» kring ett eller ett par indexfall. Vissa hårt drabbade kommuner har efter smittskyddsåtgärder på ett par daghem blivit fria från dessa pneumokocker under lång tid [12].

### 40 varianter har identifierats

Serotypning (till gruppnivå) har hittills blivit utförd på 1 357 av de 1 545 stammarna (87 procent). Totalt har 18 serogrupper förekommit. Av dessa tillhörde 94 procent de sex serogrupperna 6, 7, 9, 15, 19 och 23. Dessa serogrupper är vanliga bland penicillinresistenta pneumokocker i övriga Europa [18, 19] och ses även ofta hos småbarn obero-

de av penicillinresistens [20, 21]. Om man kombinerar serogrupp med resistensmönster har mer än 40 olika varianter kunnat identifieras. Genetisk fingerprinting har också bekräftat att ett större antal kloner är i omlopp [22].

### Klon av franskt ursprung spridd i Västeuropa

Den helt dominerande pneumokockvarianten med nedsatt penicillinkänslighet i länet under observationstiden har varit av serotyp 9V, resistent mot PcG (MIC 0,5–2,0 mg/l) och trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) (632 fall; 47 procent). Detaljstudier av denna stam med genetisk fingerprinting har visat att det rört sig om en specifik klon, förmodligen av franskt ursprung, som fått en mycket utbredd spridning i Västeuropa [23]. Denna klon introducerades sannolikt i Skåne i slutet av 1994, och vi har lyckats följa dess spridning över tiden från kommun till kommun. Samma klon har även hittats i andra delar av landet [24, 25].

MIC-värden för PcG samt resistens mot andra vanliga perorala antibiotika framgår av Tabell I. Stammarna med de högsta MIC-värdena för PcG var alla också resistenta mot flera andra antibio-

**Tabell I.** Andelen pneumokocker med olika MIC-nivåer för penicillin G (PcG) och samtidig resistens mot trimetoprim-sulfa (TMP/SMX), tetracyklin och erytromycin.

MIC för PcG	Ingen annan resistens, procent	TMP/SMX, procent	Tetracyklin, procent	Erytromycin, procent
MIC=0,5 (N=553)	44	45	33	14
MIC=1,0 (N=664)	6	85	27	13
MIC=2,0 (N=319)	2	92	15	10
MIC=4,0 (N=7)	0	100	86	86
MIC=16,0 (N=2)	0	100	50	100
<b>Totalt (N=1545)</b>	<b>19</b>	<b>72</b>	<b>27</b>	<b>13</b>

tika. Åtta av nio stammar med PcG-MIC >2 mg/l isolerades från familjer med nyanlända adoptivbarn från Östeuropa eller Sydostasien [26]. Lyckligtvis har dessa stammar inte spridit sig utanför den trängre familjekretsen.

### Bärartiden minskar med ökad ålder

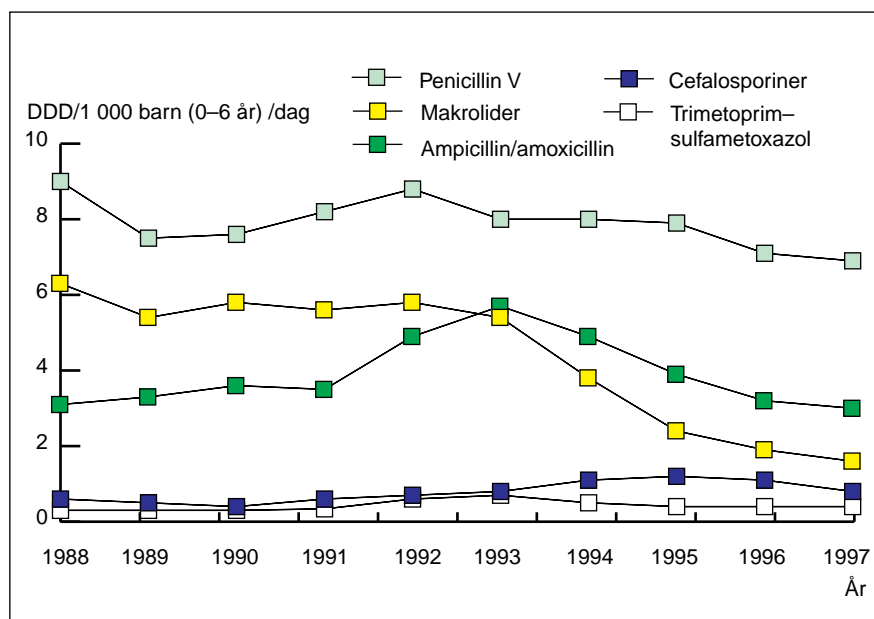
Bärartiden har detaljstuderats hos de första 678 individerna i projektet [27]. Medianbärarskapet varade 19 (3–267) dagar. Bärartiden minskade med ökad ålder, med medianbärartid på 30 dagar hos barn under 1 år, jämfört med 14 dagar hos vuxna. 72 procent av individerna blev fria från bärarskapet inom fyra veckor, 88 procent inom åtta veckor och 94 procent inom tolv veckor. Efter åldersjustering kunde inte någon skillnad i bärartid mellan olika serotyper noteras. Tidigare infektionsbenägna barn blev oftare bärare under lång tid, medan antibiotikakonsumtion tiden närmast före bärarskapet inte verkar påverka smittbärartiden [27, 28]. Under vinterhalvåret (med hög förekomst av virusorsakade luftvägsinfektioner) var bärartiden längre [27].

### Ännu ingen fastställd behandlingsregim

I vissa selekterade fall har vi valt att behandla bärarskapet med antibiotika [29]. Detta övervägs efter minst två (helst tre) månaders bärarskap, eller tidigare om starka sociala skäl föreligger. Ett drygt 40-tal barn har behandlats med rifampicin i kombination med erytromycin, klindamycin eller amoxicillin i sju dagar. Samtliga barn utom ett (primärt bärare av en rifampicinresistent stam) har blivit av med sina pneumokocker. Hos ett syskonpar har den initialt isolerade pneumokockstammen återfunnits i nasofarynx flera månader efter avslutad behandling och två negativa kontrollodlingar. Vi känner till åtminstone ett fall i Sverige med påvisad utveckling av rifampicinresistens under pågående behandling [Rolf Alsterlund, Kristianstad, pers medd, 1996], och fenomenet är även beskrivet från Sydafrika. Av denna anledning vill vi endast tillråda denna typ av behandling av väl selekterade fall och att denna verksamhet koncentreras till ett fåtal kliniker, till dess att man fått mer erfarenhet. En kontrollerad, randomiserad studie mellan olika behandlingsregimer är för närvarande under planering.

### Antibiotikariskfaktorer för bärarskap

Riskfaktorer för bärarskap av pneumokocker med MIC-PcG  $\geq 0,5$  mg/l har studerats i en studie på 30 daghem med identifierat indexfall, där föräldrarna till barnen inför kontrollodlingen på



Figur 2. Försäljningsstatistik över vissa perorala antibiotika till barn uttryckt som definierade dygnsdoser (DDD) per 1 000 barn (i åldern 0–6 år) och dag i f d Malmöhus län. Notera att DDD baseras på vuxna dygnsdoser och därför representerar två till tre gånger så många barndoser.

daghemmet fick fylla i ett enkätformulär rörande 14 möjliga riskfaktorer för bärarskap [30].

Bärarna var signifikant yngre, oftare pojkar och hade oftare ätit antibiotika än icke-bärarna. I en univariat beräkningsmodell hade bärarna oftare behandlats med trimetoprim-sulfametoxazol och ampicillin/amoxicillin senaste halvåret.

Efter justering för ålder, kön och daghem kvarstod konsumtion av trimetoprim-sulfametoxazol som oberoende riskfaktor för bärarskap. Tidigare konsumtion av penicillin V, kroniska sjukdomar, utlandsresor eller social tillhörighet (universitetsutbildade föräldrar) kunde inte identifieras som riskfaktorer.

Antibiotikakonsumtion i allmänhet [31–33] och konsumtion av trimetoprim-sulfametoxazol i synnerhet [18, 34] är välkända riskfaktorer för bärarskap av resistent pneumokocker även från andra studier.

Försäljningsstatistik av perorala antibiotika till barn i åldern 0–6 år visas i Figur 2. Försäljningen av sådana antibiotika har under många år legat 30–50 procent högre i f d Malmöhus län än i övriga landet. En ökad av försäljning av ampicillin/amoxicillin (inklusive amoxicillin/klavulansyra) från 3,5 till 5,7 definierade dagliga doser (DDD) per 1 000 barn i åldern 0–6 år och dag noterades mellan 1990 och 1993. Efter 1993 har en minskad försäljning av såväl ampicillin/amoxicillin som makrolider, och i mindre ut-

sträckning även PcV, skett såväl här som i övriga landet.

### Nygammalt projektupplägg

Interventionsprojektet har applicerat gamla och väl beprövade smittskyddsåtgärder som kontaktspårning och isolering på ett nytt fenomen, spridning av penicillinresistent pneumokocker. Den nationella expertgrupp som utrett frågan har ställt sig enig bakom rekommendationerna [13], och dessa tillämpas nu i varierande omfattning i de flesta landsting.

Den kritik som förekommit har främst skjutit in sig på att åtgärderna är tidigare oprövade i detta sammanhang [35, 36]. Den utvärdering av projektet som hittills genomförts [11, 12, 23, 26–30] syftar till att få större kunskap om effekterna av de vidtagna åtgärderna.

Då den aktiva daghemsinterventionen går hand i hand med åtgärder för att minska förbrukningen av antibiotika, är det emellertid svårt att särskilja vilken av dessa båda åtgärder som påverkar resistensutvecklingen mest. Jämförelser med övriga landet haltar, då vi i Skåne har ett mer utsatt geografiskt läge och redan från början haft problem med ett stort antal olika kloner. Jämförande studier av interventionsåtgärdernas effekt på daghemsnivå hade däremot varit både önskvärda och möjliga att genomföra.

Internationella erfarenheter talar entydigt för behovet av aktiva åtgärder. I de länder där man passerat frekvenssiffror på 8–10 procent har utvecklingen sedan gått mycket snabbt till mångdubbla nivåer [9]. Det faktum att cirkulerande stammar försvunnit (för gott?) från kommuner där de varit etablerade [12] och att trenden med stadigt ökande andel pneumokocker med nedsatt penicillin-känslighet verkar ha brutits gör att vi

är fortsatt optimistiska inför möjligheten att kunna påverka genom interventionsåtgärder.

Den långsamma introduktionen av resistentastammar i övriga Sverige (även där man inte genomför aktiva smittskyddsåtgärder) förklaras med största sannolikhet av att man där ännu inte nått upp till de »kritiska gränser» då spridningen av dessa pneumokocker snabbt börjar ta fart. Om vi i Sydsvenska län lyckas hålla frekvenssiffrorna nere på nuvarande nivåer (eller lägre) under de kommande två till tre åren, tolkar vi detta som att de sammantagna åtgärder-na haft en effekt.

Inför framtiden står vårt hopp till framgångsrikt Strama-arbete och till nästa generations konjugerade pneumokockvacciner, vilka också har effekt hos små barn [37, 38]. Preliminära data antyder att dessa vacciner även har förmåga att motverka bärarskap av pneumokocker [39]. Förhoppningsvis räcker vidtagna åtgärder till för att hålla situationen under kontroll till dess att dessa vacciner är utvärderade och inlemmade i det allmänna vaccinationsprogrammet.

## Referenser

- Ekdahl K, Kamme C. Increasing resistance to penicillin in *Streptococcus pneumoniae* in southern Sweden. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 301-5.
- Forsgren A, Walder M. Antimicrobial susceptibility of bacterial isolates in south Sweden including a 13-year follow-up study of some respiratory tract pathogens. *APMIS* 1994; 102: 227-35.
- Christenson B, Sylvan SPE, Noreen B. Carriage of multiresistant *Streptococcus pneumoniae* among children attending day-care centres in the Stockholm area. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 555-8.
- Baquero F. Epidemiology and management of penicillin-resistant pneumococci. *Current Opinion in Infectious Diseases* 1996; 9: 372-9.
- Ekdahl K, Hansson HB, Mölstad S, Söderström M, Walder M, Persson K. Limiting the spread of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: experiences from the South Swedish Pneumococcal Intervention Project. *Microb Drug Resist* 1998; 4: 99-105.
- Ekdahl K, Cars O. Role of communicable disease control measures in affecting the spread of resistant pneumococci: the Swedish model. *Clin Microbiol Infect*. Under publ.
- Tüll P, Burman LG, Eriksson M, Kalin M, Persson K. Pneumokocker med nedsatt känslighet för penicillin: bakgrund och analys av situationen i Sverige 1995. Expertrapport. Stockholm: Socialstyrelsen, 1997: 1-85.
- Nilsson P, Persson K, Laurell MH. Flera kloner vid introduktion av penicillinresistent pneumokocker i Malmö (sammanfattning MM1GP). Stockholm: Svenska Läkaresällskapets handlingar Hygiea 1997; 247.
- Melander E, Ekdahl K, Hansson HB, Kamme C, Laurell M, Nilsson P et al. Introduction and clonal spread of penicillin and trimethoprim/sulfamethoxazole-resistant *Streptococcus pneumoniae*, serotype 9V, in southern Sweden. *Microb Drug Resist* 1998; 4: 71-8.
- Kihlström E, Normann B. Occurrence of pneumococci with resistance or decreased susceptibility to penicillin in southeast Sweden. *Scand J Infect Dis* 1995; 27: 489-94.
- Ekdahl K, Melander E, Persson K. Undersök adoptivbarn för resistent pneumokocker. *Läkartidningen* 1997; 94: 4726.
- Ekdahl K, Ahlinder I, Hansson HB, Melander E, Mölstad S, Persson K et al. Duration of nasopharyngeal carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*: experiences from the South Swedish Pneumococcal Intervention Project. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1113-7.
- Gunnarsson O, Ekdahl K. Previous respiratory tract infections and antibiotic consumption in children with long- and short-term carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *Epidemiol Infect* 1998; 121: 523-8.
- Ekdahl K, Holmdahl T, Vejvoda M, Persson K. Eradication of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in nasopharynx with antibiotic combinations including rifampicin: experiences from the South Swedish Pneumococcal Intervention Project. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 373-5.
- Melander E, Mölstad S, Persson K, Hansson HB, Söderström M, Ekdahl K. Previous antibiotics consumption and other risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae* in children. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998; 17: 834-8.
- Bedos JP, Chevret S, Chastang C, Geslin P, Regnier B. Epidemiological features of and risk factors for infection by *Streptococcus pneumoniae* strains with diminished susceptibility to penicillin: findings of a French survey. *Clin Infect Dis* 1996; 22: 63-72.
- Arason VA, Kristinsson KG, Sigurdsson JA, Stefánsdóttir G, Mölstad S, Gudmundsson S. Do antimicrobials increase the carriage rate of penicillin resistant pneumococci in children? Cross sectional prevalence study. *BMJ* 1996; 313: 387-91.
- Alestig K, Borres M, Ek E, Fredlund H, Gustavsson O, Larsson P et al. Penicillinresistent pneumokocker. Stäng inte daghemmen för de friska barnen. *Läkartidningen* 1996; 93: 2356-7.
- Fredlund H, Björkqvist M, Schollin J. Hjälper alltid isolering mot resistent pneumokocker? *Läkartidningen* 1998; 95: 611.
- Dagan R, Melamed R, Muallem M, Pignansky L, Greenberg D, Abramson O et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *J Infect Dis* 1996; 174: 1271-8.

*Fullständig litteraturförteckning kan erhållas från Karl Ekdahl, Smittskyddsinstitutet, Epidemiologiska avdelningen, 171 82 Solna.*

## Summary

### **Reduced prevalence of resistant pneumococci in southern Sweden; community disease control project to minimise antibiotic resistance**

Karl Ekdahl, Kristina Persson, Sigvard Mölstad, Eva Melander, Hans Norrgren, Margareta Söderström, Hans Bertil Hansson

*Läkartidningen* 1999; 96: 2962-5.

In an attempt to limit the spread of penicillin non-susceptible pneumococci (PNSP) in southern Sweden, early in 1995 an intervention

project was launched, using a combination of traditional communicable disease control measures and actions aimed at reducing antibiotics consumption. Patients carrying PNSP (penicillin G MIC (0.5 mg/L) are monitored with nasopharyngeal cultures until PNSP-negative. Pre-school children are kept home from group day-care facilities. Previous antibiotic consumption was identified as a risk factor for PNSP carriage. Antibiotics sales decreased during the study period, and epidemiological findings suggest the dissemination of PNSP in the area to have been reduced by the intervention project.

*Correspondence:* Dr Karl Ekdahl, Dept of Epidemiology, Swedish Institute for Infectious Disease Control, SE-171 82 Solna, Sweden.